



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 44 38 020 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 44 38 020.8
㉔ Anmeldetag: 25. 10. 94
㉕ Offenlegungstag: 2. 5. 96

㉙ Int. Cl.⁸:
C 07 C 233/41
C 07 C 231/02
C 07 C 233/79
C 07 C 233/62
C 07 C 235/36
C 07 C 211/40
C 07 C 209/24
A 61 K 31/535
A 61 K 31/445
A 61 K 31/165
C 07 D 295/04

DE 44 38 020 A 1

// C07C 269/08,271/18,271/28,269/04,233/31,221/00,225/18,211/29,209/08,C07F 7/10

㉚ Anmelder:

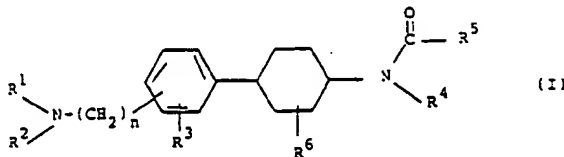
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

㉛ Erfinder:

Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Woitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach,
DE; Müller, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 88441
Mittelbiberach, DE; Hurnaus, Rudolf, Dipl.-Chem.
Dr., 88400 Biberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400
Biberach, DE; Eisele, Bernhard, Dipl.-Chem. Dr.,
88400 Biberach, DE; Budzinski, Ralph-Michael,
Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE

㉜ N-substituierte Arylcyclohexylacylamine, ihre Salze mit physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel

㉝ N-substituierte Arylcyclohexylacylamine der allgemeinen Formel I,



worin R¹ und R² Wasserstoff, niedere Alkylgruppen, einer dieser Reste aliphatische niedere Acylgruppen oder beide Reste zusammen eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellen, R³ Wasserstoff oder niederes Alkyl, R⁴ niederes Alkyl, Cycloalkyl, Allyl, Propargyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten, R⁵ Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Naphthyl und R⁶ Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellen, ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze und ihre Isomere stellen Inhibitoren der Cholesterinbiosynthese dar.

DE 44 38 020 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 03. 96 602 018/84

38/37

Beschreibung

Die Erfindung betrifft N-substituierte Arylcyclohexylacylamine, ihre Salze mit physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung n und diese enthaltende Arzneimittel.

Die Bedeutung überhöhter Serum-Cholesterin-Spiegel als Hauptrisikofaktor für die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen wird allgemein anerkannt. Da der größte Teil des Cholesterins im Organismus selbst synthetisiert und nur ein geringer Teil mit der Nahrung aufgenommen wird, ist die Hemmung der Biosynthese ein besonders attraktiver Weg, erhöhte Cholesterinspiegel zu senken. Da die Cholesterinbiosynthese über viele Stufen abläuft, sind verschiedene Möglichkeiten zum Eingriff gegeben.

Die größte Bedeutung haben Verbindungen des Mevinolin-Typs erlangt, die in der Therapie Verwendung finden. Es handelt sich dabei um substituierte 3,5-Dihydroxy-carbonsäuren oder davon abgeleitete δ -Lactone, die kompetitive Hemmer des Enzyms 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-(HMG)-CoA-reduktase darstellen, die also in einer frühen Stufe der Cholesterinbiosynthese eingreifen.

Weitere Verbindungsklassen, die auf verschiedenartige Weise zumindest in vitro in die Cholesterinbiosynthese eingreifen, sind z. B. die Oxysterole, Squalen-Derivate sowie Naphthylamin-Derivate, wie Naftifine und Terbinafine. Eine Zusammenstellung dieser Verbindungen findet sich in J. Amer. Chem. Soc. 111, 1508—10 (1989). Zu erwähnen sind ferner Isoprenoid-(phosphinylmethyl)phosphonate, die Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthetase darstellen (J. Med. Chemistry 31, 1869—1871 (1988)), β -Lactone, die die HMG-CoA-Synthase hemmen (J. Antibiotics 40, 1356 (1987)), sowie die Verbindung NB-598, die das Enzym Squalen-Epoxidase hemmt (J. Biol. Chemistry 265, 18075—18078 (1990)).

Biologisch aktive N-substituierte Arylcyclohexylacylamine sind in der Literatur nur vereinzelt beschrieben.

In I Farmaco. Ed. Sci. 1970, 25, 248—94 (CA 73, 2397r) werden N-substituierte Phenyl-cyclohexylacylamine mit lokalanästhetischer und hypertensiver Wirkung beschrieben.

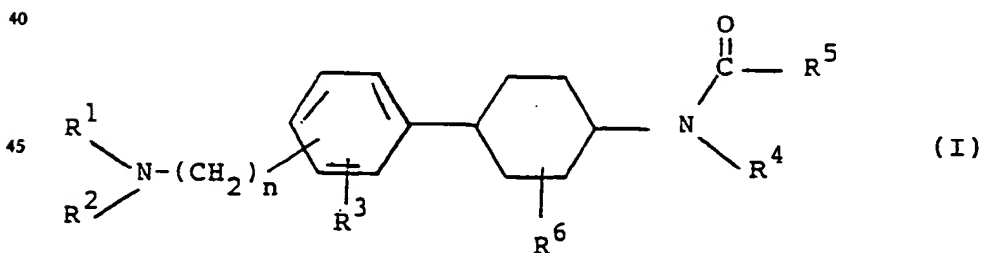
4-Tetrazolyl-cyclohexylacylamine mit analgetischer und entzündungshemmender Wirkung sind beschrieben in I Farmaco, Ed. Sci. 1984, 39, 1024—37 (CA 102, 197808y).

4-Phenyl-cyclohexylacylamine, die ACE-Hemmer darstellen, finden sich in der Europäischen Anmeldung EP-103 927 (CA 101, 91447u), sowie Drug. Dev. Res. 1986, 7, 141—51 (CA 104, 179906r).

In der Patentschrift BE 772010-Q (31. 8. 70) werden substituierte 4-Arylcyclohexylamine mit antikonvulsiver, ZNS-stimulierender und hypotensiver Wirkung mitbeansprucht, die neben anderen Substituenten am Stickstoff durch Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkanoylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind. In dieser Patentschrift ist jedoch keine einzige Verbindung dieses Strukturtyps direkt beschrieben.

Verbindungen, die der nachfolgenden allgemeinen Formel I entsprechen, sind in der Literatur nicht beschrieben. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß diese Verbindungen sehr gute Hemmer der Cholesterinbiosynthese darstellen.

Die N-substituierten Arylcyclohexylacylamine und ihre Salze der vorliegenden Erfindung besitzen die allgemeine Formel I.



In der allgemeinen Formel I bedeuten
n die Zahlen 0 bis 3,

R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder einer der beiden Reste eine Acylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Acylteil, ferner können R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom die Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe bilden,

R³ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R⁴ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein 3- bis 6-gliedriger Cycloalkylrest, die Allyl-, Propargyl- oder Phenylgruppe, sowie den Benzylrest, der gegebenenfalls durch ein Fluoratom, die Nitrogruppe, die Aminogruppe oder eine aliphatische Acylaminogruppe mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann,

R⁵ bedeutet

— eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch den Phenylrest oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

— eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 3 bis 17 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Doppelbindungen, die gegebenenfalls durch den Phenylrest oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

- eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 17 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung,
- einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder den Phenylrest substituiert sein kann, wobei der Phenylrest seinerseits durch die Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, sowie ein Halogenatom, wie z. B. Fluor- oder Chloratom, substituiert sein kann,
- einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, sowie ein oder zwei Halogenatome, z. B. Fluor- oder Chloratome, substituiert sein kann,
- einen Naphthylrest und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n die Zahlen 0 und 1 bedeutet,

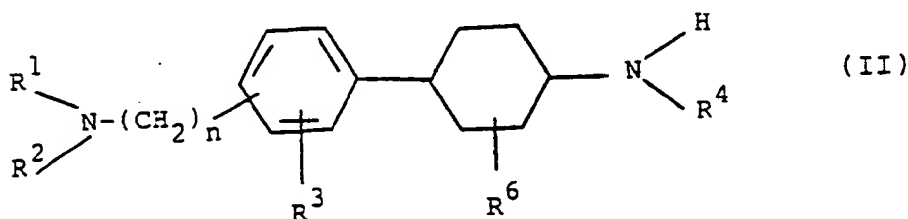
R¹, R², R³ und R⁵ wie vorstehend definiert sind, und

R⁴ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Allyl-, Propargyl- oder Phenylgruppe oder eine Benzylgruppe, die durch ein Fluoratom, eine Aminogruppe oder eine aliphatische Acylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist und

R⁶ ein Wasserstoffatom darstellen.

Herstellungsmethoden

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich darstellen durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II,



in der

R¹ bis R⁴ und R⁶ sowie n die vorstehenden Bedeutungen besitzen, mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel III,



in der

R⁵ die vorstehenden Bedeutungen besitzt und Y eine reaktive austauschbare Gruppe wie z. B. ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, oder die Imidazolidgruppe bedeutet.

Bedeutet Y ein Halogenatom, werden die Umsetzungen in inerten Lösungsmitteln wie Ether, Toluol, Methylchlorid und dergleichen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -50°C und 50°C und in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, z. B. eines tertiären Amins, Natriumcarbonat oder Calciumcarbonat, durchgeführt. Dabei können nicht nur die freien Amine der allgemeinen Formel II eingesetzt werden, sondern auch deren Salze, aus denen in situ die Amine durch geeignete Basen, z. B. tertiäre organische Amine, freigesetzt werden können.

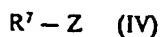
Bedeutet Y den Imidazolidrest, werden die Umsetzungen vorzugsweise in einem hochsiedenden Lösungsmittel, wie Xylol, bei Rückflußtemperatur durchgeführt.

Bedeutet in der allgemeinen Formel II R¹ und/oder R² ein Wasserstoffatom, empfiehlt es sich, dieses vor Umsetzung in bekannter Weise zu schützen, beispielsweise durch die tert.-Butoxycarbonylgruppe und diese Schutzgruppe nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten, z. B. durch Behandeln mit Trifluoressigsäure.

Bedeutet R⁴ einen durch eine Amino- oder Acylaminogruppe substituierten Benzylrest, kann die Darstellungsmethode so abgeändert werden, daß zunächst eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁴ den Nitrobenzylrest bedeutet, hergestellt wird, und anschließend die Nitrogruppe in eine Amino- oder Acylaminogruppe umgewandelt wird.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R¹ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei n, R³ bis R⁵ sowie R⁶ wie eingangs definiert sind, so kann die Herstellungsmethode so variiert werden, daß zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und R² ein Wasserstoffatom bedeuten und n, R³ bis R⁵ sowie R⁶ die eingangs angegebenen Bedeutungen besitzen, hergestellt werden und

anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel IV,



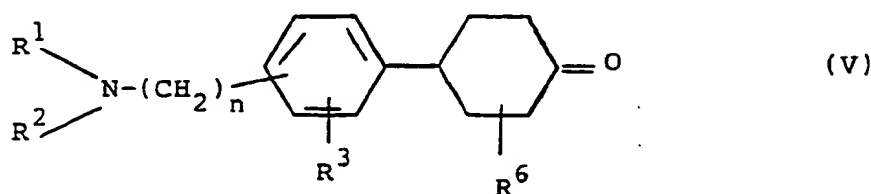
in der
 R^7 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und Z ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, in bekannter Weise alkyliert werden. Dabei empfiehlt es sich bei Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^4 eine Aminobenzylgruppe darstellt, diese mit einer Schutzgruppe, z. B. dem tert.-Butoxycarbonylrest, zu versehen und diese nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten.

Die nach dem vorstehenden Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach bekannten Methoden, z. B. durch Kristallisation, Destillation oder Chromatographie, reinigen und isolieren. Sie können gewünschtenfalls, falls basische Reste vorhanden sind, in ihre Salze mit organischen oder anorganischen Säuren nach an sich bekannten Methoden überführt werden.

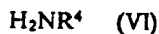
In den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können der Arylrest sowie das Stickstoffatom der Amidfunktion entweder die äquatoriale oder die axiale Anordnung einnehmen. Die Erfindung umfaßt sowohl die reinen isomeren Formen als auch Gemische der verschiedenen Isomeren.

Ausgangsmaterialien

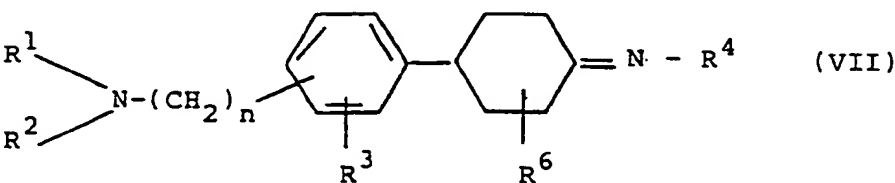
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich aus Ketonen der allgemeinen Formel V,



in der
 n , R^1 bis R^3 und R^6 wie eingangs definiert sind, und Aminen der allgemeinen Formel VI,

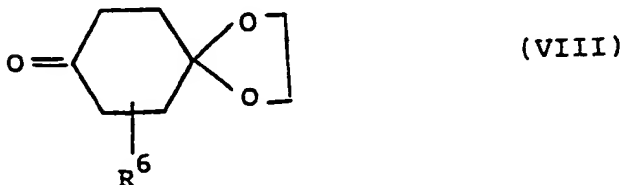


in der
 R^4 wie eingangs definiert ist, in Gegenwart von Reduktionsmitteln erhalten. Die Reaktion kann dabei so geführt werden, daß entweder das Reaktionsgemisch direkt zu Verbindungen der Formel II umgesetzt wird, z. B. in Gegenwart von Natriumcyanborhydrid oder katalytisch erregtem Wasserstoff, oder daß zunächst die als Zwischenprodukt entstehende Schiff'sche Base der Formel VII,

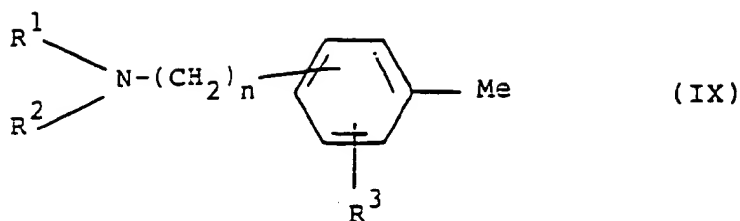


isoliert und anschließend reduziert wird, z. B. mit Natriumboratan oder katalytisch erregtem Wasserstoff.

Die Ketone der Formel V lassen sich nach bekannten Methoden herstellen, z. B. durch Umsetzung von Monoethylenketalen der allgemeinen Formel VIII,



in der
 R^6 wie eingangs definiert ist, mit einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel IX,



in der

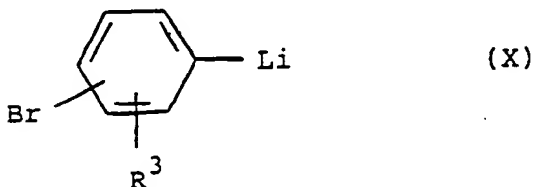
R^1 bis R^3 und n wie eingangs definiert sind und Me ein Lithiumatom oder die Gruppe $Mg Hal$ bedeutet, in der Hal ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, darstellt, gefolgt von Wasserabspaltung, Hydrierung der entstandenen Doppelbindung und Hydrolyse der Ketalgruppierung.

Bei Ketonen der allgemeinen Formel V, in denen n die Zahl 1 bedeutet, kann, gegebenenfalls vor der Hydrolyse der Ketalfunktion, mit Alkylolithiumverbindungen und Alkylierungsmitteln der Rest R^3 durch eine ortho-Alkylierung eingeführt werden (vgl. Organic Reactions 26, S.48ff).

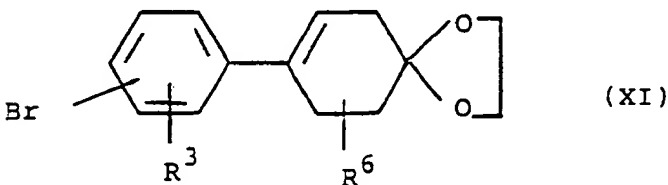
Bedeutet in Verbindungen der allgemeinen Formel V die Substituenten R^1 und/oder R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe, empfiehlt es sich, von geeignet geschützten Verbindungen der allgemeinen Formel IX auszugehen. Als Schutzgruppen kommen beispielsweise der Benzylrest oder die Trimethylsilylgruppe in Frage, die sich nach beendeter Reaktion, vorzugsweise vor der Hydrolyse der Ketalgruppierung, entfernen lassen, z. B. durch katalytische Hydrierung oder durch Hydrolyse.

Anschließend wird gegebenenfalls eine Acylgruppe oder eine für die weitere Umsetzung gewünschte Schutzgruppe, z. B. die tert.-Butoxycarbonylgruppe, nach bekannten Methoden eingeführt und die Ketalfunktion hydrolysiert.

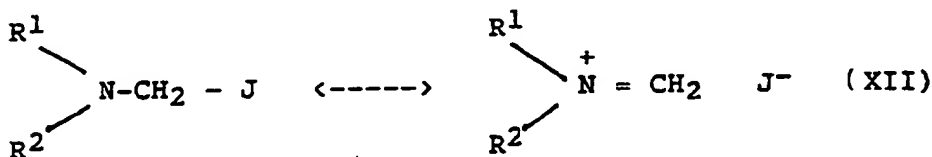
Eine weitere Darstellungsmethode für Ketone der allgemeinen Formel V, in der n die Zahl 1 bedeutet und R^1 bis R^3 und R^6 wie eingangs definiert sind, besteht in der Umsetzung einer Verbindung der Formel X



mit einem Monoethylenketal der allgemeinen Formel VIII und anschließender Wasserabspaltung zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XI,



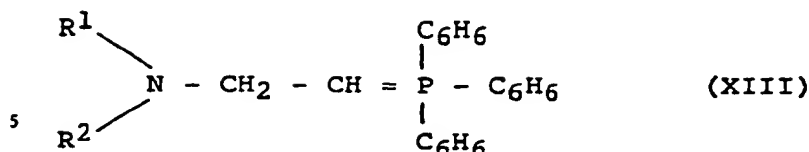
die durch Metallierung mit einer Alkylolithium-Verbindung und anschließender Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII,



in der

R^1 und R^2 wie eingangs definiert sind, gefolgt von katalytischer Hydrierung und Hydrolyse der Ketalfunktion, zu einem Keton der allgemeinen Formel V umgesetzt wird.

Des weiteren können Ketone der allgemeinen Formel V, in der n die Zahl 3 bedeutet und R^1 bis R^3 sowie R^6 wie eingangs definiert sind, hergestellt werden, indem Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit einer Alkylolithiumverbindung metalliert und mit Dimethylformamid formyliert werden und der entstandene Aldehyd mit einem Ylid der allgemeinen Formel XIII,



olefiniert wird und die erhaltene Verbindung durch katalytische Hydrierung und anschließende Hydrolyse der Ketalfunktion in ein Keton der allgemeinen Formel V umgewandelt wird.

Bedeutung der Reste R¹ und/oder R² ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe, so gelten bei den beiden letzten Synthesewegen analoge Erläuterungen hinsichtlich Einführung und Abspaltung einer eventuellen Schutzgruppe wie bei der ersten Darstellungsmethode für Ketone der allgemeinen Formel V.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen interessante biologische Eigenschaften. Sie stellen Inhibitoren der Cholesterinbiosynthese dar.

Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften sind sie besonders geeignet zur Behandlung der Hyperlipidämien, insbesondere der Hypercholesterinämie, Hyperlipoproteinämie, Hypertriglyceridämie und den daraus resultierenden atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens und andere.

Die biologische Wirkung von Verbindungen der Formel I wurde durch Messung der Hemmung des ¹⁴C-Acetat-Einbaus in die mit Digitonin fällbaren Steroide nach der folgenden Methode bestimmt:

Methode

Humane Hepatoma-Zellen (Hep G2) werden nach 3-tägiger Anzucht für 16 Stunden in cholesterolfreiem Medium stimuliert. Die zu testenden Substanzen (gelöst in Dimethylsulfoxid; Endkonzentration 0,1%) werden während dieser Stimulationsphase zugesetzt. Anschließend wird nach Zugabe von 200 µMol/l 2-¹⁴C-Acetat für weitere 2 Stunden bei 37°C im Brutschrank weiterinkubiert.

Nach Ablösen der Zellen und Verseifen des Cholesterolesters wird nach Extraktion Cholesterols mit Digitonin zur Fällung gebracht. Das in Cholesterin eingebaute ¹⁴C-Acetat wird durch Szintillationsmessung bestimmt.

Es wurde gefunden, daß beispielsweise die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I bei einer Testkonzentration von 10⁻⁶ Mol/l den ¹⁴C-Acetat-Einbau um mehr als 50% hemmen:

- A = trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- B = trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- C = cis-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
- D = trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- E = trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-phenylacetyl-cyclohexylamin
- F = trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-stearoyl-cyclohexylamin
- G = trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)cyclohexylamin
- H = trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- I = trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
- K = trans-N-Acetyl-N-p-fluorbenzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- L = cis-N-Acetyl-N-p-fluorbenzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- M = trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-ethyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin
- N = trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-isopropylcyclohexylamin
- O = trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminomethylphenyl)-N-benzyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin
- P = trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-benzyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin
- Q = trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-p-fluorbenzyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin
- R = 4-(4-Dimethylaminomethyl-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch)
- S = trans-4-(3-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
- T = trans-4-(4-Acetylaminophenyl)-N-benzyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin
- U = trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-pyrrolidinomethylphenyl)cyclohexylamin
- V = trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-piperidinomethylphenyl)cyclohexylamin
- W = trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-morpholinomethylphenyl)cyclohexylamin
- X = trans-4-(4-N-sec-Butyl-methylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
- Y = trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
- Z = trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)cyclohexylamin
- AA = trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(5-methylhexanoyl)cyclohexylamin
- AB = trans-4-(4-Aminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
- AC = trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methylaminophenyl)cyclohexylamin
- AD = trans-N-(3-Acetylaminobenzyl)-N-hexanoyl-4-(4-N-acetyl-methylaminophenyl)cyclohexylamin
- AE = trans-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- AF = trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(4-methylbenzoyl)-N-methylcyclohexylamin
- AG = trans-N-Cinnamoyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- AH = trans-N-[trans-4-(Chlorphenyl)cyclopropanecarbonyl]-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- AI = trans-N-Cyclohexylacetyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
- AK = trans-N-Cyclohexanecarbonyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin

AL = trans-N-(3-Cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin

AM = trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-hexylcyclohexylamin

AN = trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-N-methylcyclohexylamin

AO = trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-(3-aminobenzyl)-N-hexanoylcyclohexylamin

Die Verbindungen A bis AO zeigten sich in der kurativen Dosierung als untoxisch. Beispielsweise zeigten die Verbindungen G, H, I und P nach oraler Applikation von 100 mg/kg an der Maus noch keine toxischen Wirkungen.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, z. B. in Tabletten, Dragées, Kapseln oder Suppositorien einarbeiten. Die Einzeldosis kann dabei bei oraler Gabe zwischen 0,02 bis 2 mg, vorzugsweise 0,08 bis 1 mg pro kg Körpergewicht variieren, die Tagesdosis zwischen 1 und 300 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzeldosen aufgeteilt.

In den nachfolgenden Beispielen werden die Rf-Werte an Fertigplatten der Firma E. Merck, Darmstadt bestimmt und zwar

a) Aluminiumoxid F-254 (Typ E)

b) Kieselgel 60 F-254.

Beispiele zur Herstellung der Ausgangsmaterialien

Beispiel A

N, N-Diethyl-2-(4-bromphenyl)ethylamin

19,1 g (0,072 Mol) 2-(4-Bromphenyl)ethylbromid und 22 g Diethylamin werden in 150 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Dimethylformamid über Nacht zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen wird mit Eis versetzt, mit 100 ml 2N Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird verworfen, die wäßrige Phase mit Soda alkalisch gestellt und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 10,5 g (57% der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 20, v : v) : 0,4.

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

a) N, N-Dimethyl-2-(4-bromphenyl)ethylamin

aus 2-(4-Bromphenyl)ethylbromid und Dimethylamin in Ethanol.

Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 20, v : v) : 0,29.

b) N-Benzyl-N-methyl-2-(4-bromphenyl)ethylamin

aus 2-(4-Bromphenyl)ethylbromid und N-Methylbenzylamin.

Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 20, v : v) : 0,56.

c) N, N-Dimethyl-4-brombenzylamin

aus 4-Brombenzylbromid und Dimethylamin.

Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 20, v : v) : 0,44.

d) N, N-Diethyl-4-brombenzylamin

aus 4-Brombenzylbromid und Diethylamin.

Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 20, v : v) : 0,69.

e) N-(4-Brombenzyl)pyrrolidin

aus 4-Brombenzylbromid und Pyrrolidin.

Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 20, v : v) : 0,56.

f) N-(4-Brombenzyl)piperidin

aus 4-Brombenzylbromid und Piperidin.

Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 20, v : v) : 0,65.

g) N-(4-Brombenzyl)morpholin

aus 4-Brombenzylbromid und Morpholin.

Schmelzpunkt: 81–83°C.

h) N-sec-Butyl-N-methyl-(4-brombenzyl)amin

aus 4-Brombenzylbromid und N-Methyl-sec-butylamin.

Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 20, v : v) : 0,78.

Beispiel B

N-Methyl-4-brombenzylamin

25 g 4-Brombenzaldehyd (0,135 Mol) und 80 g Molekularsieb M3 Å werden unter Eiskühlung mit 250 ml einer 10%-igen Methylamin-Lösung in Toluol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Vom Molekularsieb wird abgesaugt und das Toluol verdampft. Der Rückstand wird in 500 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung werden 12 g Natriumhydrid portionsweise zugegeben, innerhalb von zunächst 30 Minuten bei 0°C, dann eine Stunde bei 10°C, und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird mit Eis versetzt, mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Ether extrahiert. Der Ether wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 21 g (77% der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel C

N,N-Bis-(trimethylsilyl)-4-brombenzylamin

Zu einem Gemisch von 12 g (0,065 Mol) Natrium-bis-trimethylsilylamid und 32 ml Hexamethyldisilazan werden unter Eiskühlung 16 g (0,064 Mol) 4-Brombenzylbromid portionsweise zugegeben. Anschließend wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit wasserfreiem Ether versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt, der Ether verdampft und der Rückstand bei 0,3 mmHg destilliert. Man erhält 11 g (52% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 88–92°C.

Beispiel D

4-[4-(2-Diethylaminoethyl)phenyl]-cyclohexanon

Zu einer Lösung von 10,5 g (0,041 Mol) N,N-Diethyl-2-(4-bromphenyl)ethylamin in 180 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei –70 bis –78°C 25,6 ml (0,041 Mol) einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft, 45 Minuten nachgerührt und 10 g (0,041 Mol) 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal in 60 ml Tetrahydrofuran bei –70°C zugetropft. Anschließend wird 30 Minuten bei –20°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegossen und mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III gereinigt. Elution mit Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 1, v : v, ergibt 8,4 g (61,4% der Theorie) 4-Hydroxy-4-[4-(2-diethylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon-ethylenketal als farbloses Öl vom Rf-Wert 0,24 (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 1, v : v).

Dieses Produkt wird zusammen mit 4,9 g p-Toluolsulfonsäure, 13 ml Ethylenglykol und 130 ml Toluol am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach ca. 45 Minuten wird abgekühlt, mit Essigsäureethylester verdünnt, mit gesättigter Sodalösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 8,1 g (97% der Theorie) 4-[4-(2-Diethylaminoethyl)phenyl]-3-cyclohexen-1-on-ethylenketal als farbloses Öl vom Rf-Wert 0,71 (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 1, v : v).

Diese Verbindung wird in 150 ml Essigsäureethylester in Gegenwart von 1,5 g 10%-iger Palladiumkohle hydriert (Raumtemperatur, 5 bar, 2 Stunden). Nach Filtration und Eindampfen erhält man 7,6 g (94% der Theorie) des 4-[4-(2-Diethylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon-ethylenketals als farbloses Öl vom Rf-Wert 0,56 (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v : v).

Diese Verbindung wird in 250 ml Aceton und 18 ml Wasser mit 5 g p-Toluolsulfonsäure über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und das Aceton verdampft. Die wäßrige Phase wird mit 40 ml 2N-Salzsäure angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit Soda alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Diese Phase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung getrocknet und eingedampft. Man erhält 6,1 g (93,4% der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Öl. Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v : v) : 0,39.

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

a) 4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon
aus N,N-Dimethyl-2-(4-bromphenyl)ethylamin und 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal.
Farbloses Öl

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v : v) : 0,3.

b) 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon
aus N,N-Dimethyl-4-brombenzylamin und 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal.
Schmelzpunkt: 67–69°C

c) 4-(4-Diethylaminomethylphenyl)cyclohexanon
aus N,N-Diethyl-4-brombenzylamin und 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal.
Farbloses Öl

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v : v) : 0,56.

d) 4-(4-Pyrrolidinomethylphenyl)cyclohexanon
aus N-(4-Brombenzyl)pyrrolidin und 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal.
Schmelzpunkt: 49–51°C

e) 4-(4-Piperidinomethylphenyl)cyclohexanon
aus N-(4-Brombenzyl)piperidin und 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal.
Schmelzpunkt: 77–79°C

- f) 4-(4-Morpholinomethylphenyl)cyclohexanon
aus N-(4-Brombenzyl)morpholin und 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal.
Schmelzpunkt: 73–75°C.
- g) 4-(4-N-sec.-Butyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexanon
aus N-sec.-Butyl-N-methyl-(4-brombenzyl)amin und 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 36–38°C.
- h) 4-(4-Dimethylaminophenyl)cyclohexanon
aus 4-Brom-N,N-dimethylanilin und 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 61–62°C.

Beispiel E

4-(4-N-Acetyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexanon

21 g (0,105 Mol) N-Methyl-4-brombenzylamin werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei –5 bis –10°C zuerst 66 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan und anschließend 11,4 g Trimethyl-chlorsilan zugetropft. Nach 10 Minuten werden bei –75 bis –65°C 80 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft, 30 Minuten bei dieser Temperatur und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Eingießen in Wasser wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit 100 ml Diisopropylether versetzt, vom Ungelösten abfiltriert und das Produkt durch Abkühlen des Filtrats auf 0°C auskristallisiert. Man erhält 9,4 g (32,3% der Theorie) 4-Hydroxy-4-(4-N-methylaminomethylphenyl)cyclohexanon-ethylenketal vom Schmelzpunkt 98–100°C.

Diese Verbindung wird, wie bei Beispiel D beschrieben, in quantitativer Ausbeute in 4-(4-Methylaminomethylphenyl)-3-cyclohexen-1-on-ethylenketal überführt.

Farbloses Öl. Rf-Wert (Aluminiumoxid, Methanol/Methylenchlorid = 1 : 24, v : v) : 0,55.

Zu 9,0 g (0,034 Mol) dieses Produkts und 3,8 g Triethylamin in 200 ml Ether werden unter Eiskühlung 2,9 g Acetylchlorid zugetropft. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird mit Ether verdünnt und mit verdünnter Natronlauge, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die Etherphase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 10 g (97,6% der Theorie) 4-[4-(N-Acetyl-methylaminomethyl)phenyl]cyclohex-3-enon-ethylenketal als farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 1, v : v) : 0,37.

Diese Verbindung wird, wie in Beispiel D beschrieben, in die Titelverbindung umgewandelt.
Schmelzpunkt: 81–83°C.

Beispiel F

4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon

Zunächst wird, wie in Beispiel D beschrieben, ausgehend von N-Benzyl-N-methyl-2-(4-bromphenyl)ethylamin und 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal 4-[4-(2-Methylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon-ethylenketal hergestellt. Zu 14 g (0,051 Mol) dieser Verbindung und 5,6 g (0,056 Mol) Triethylamin in 500 ml Ether werden unter Eiskühlung 4,4 g (0,056 Mol) Acetylchlorid zugetropft. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird mit Ether verdünnt und mit kalter 0,5 N-Schwefelsäure, gesättigter Sodalösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Man erhält 13,3 g (82,2% der Theorie) 4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon-ethylenketal vom Schmelzpunkt 94–96°C.

Diese Verbindung wird, wie in Beispiel D beschrieben, in die Titelverbindung umgewandelt.
Schmelzpunkt: 78–80°C.

Auf dieselbe Weise wurde erhalten:

- a) 4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-cyclohexanon
aus N-Benzyl-N-methyl-4-bromanilin und 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal.
Schmelzpunkt: 146–147°C.
- b) 4-(4-N-Acetylaminophenyl)cyclohexanon
aus N,N-Dibenzyl-4-bromanilin und 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 162–163°C.

Beispiel G

4-(4-N-tert.-Butoxycarbonyl-aminomethylphenyl)cyclohexanon

Ausgehend von N,N-Bis-(trimethylsilyl)-4-brombenzylamin und 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal werden wie in Beispiel D beschrieben 4-(4-Aminomethylphenyl)cyclohexanon-ethylenketal dargestellt.

Zu 20 g dieser Verbindung in 200 ml Tetrahydrofuran werden portionsweise 20 g Di-tert.-butyl-dicarbonat gegeben. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird eingedampft, der Rückstand in Ether gelöst und mit Wasser gewaschen. Die Etherphase wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 17,4 g (62% der Theorie) 4-(4-N-tert.-Butoxycarbonyl-aminomethylphenyl)cyclohexanon-ethylenketal, die mit 2 g Pyridiniumtosylat in 500 ml Aceton und 40 ml Wasser über Nacht zum Rückfluß

erhitzt werden. Nach Zugabe von Wasser wird das Aceton verdampft, mit Essigsäureethylester versetzt und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen wird eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 1, v : v). Man erhält 13,2 g (86,9% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 91 – 93°C.

5 Auf dieselbe Weise wurde erhalten:

- a) 4-(4-N-tert-Butoxycarbonyl-aminophenyl)cyclohexanon
aus N,N-Dibenzyl-4-bromanilin und 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 175 – 177°C.
- 10 b) 4-(4-N-tert-Butoxycarbonyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexanon
aus N-Methyl-4-brombenzylamin und 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 62 – 64°C.

Beispiel H

15 4-(4-Dimethylaminomethyl-3-methylphenyl)cyclohexanon

Zu 2,75 g (0,01 Mol) 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon-ethylenketal (Zwischenprodukt von Beispiel Dc, Schmelzpunkt: 46 – 48°C) in 15 ml Ether werden 9,6 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan getropft und anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2,3 g Methyljodid, gelöst in wenig Ether, wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in Eiswasser gegossen, mit Ether extrahiert, die Ether mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe III, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 10, v : v). Man erhält 494 mg (17,1% der Theorie) 4-(4-Dimethylaminomethyl-3-methylphenyl)-cyclohexanon-ethylenketal vom Rf-Wert 0,55 (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 10, v : v), die wie in Beispiel D beschrieben, in die Titelverbindung überführt werden.
Schmelzpunkt: 43 – 45°C.

Beispiel I

30 4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)phenyl]cyclohexanon

Nach der in Beispiel D beschriebenen Methode wurde aus 1,4-Dibrombenzol und 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal 4-(4-Bromphenyl-3-cyclohexen-1-on-monoethylenketal vom Schmelzpunkt 103 – 105°C hergestellt. Diese Verbindung wurde, wie in Beispiel D beschrieben, mit n-Butyllithium metalliert und mit N,N-Dimethylformamid in 4-(4-Formylphenyl)-3-cyclohexen-1-on-monoethylenketal umgewandelt (Schmelzpunkt 104°C).
4 g (9,8 mMol) 2-Dimethylaminoethyl-triphenylphosphoniumbromid in 50 ml Tetrahydrofuran werden bei –5°C bis +5°C mit 6,2 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt und anschließend 30 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend werden 2 g (8,2 mMol) des vorstehenden Aldehyds in wenig Tetrahydrofuran bei 0°C bis 8°C zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einrühren in 300 ml Wasser wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe III, Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1, v : v) gereinigt. Man erhält 1,6 g (61,5% der Theorie) 4-[4-(3-Dimethylamino-1-propenyl)phenyl]-3-cyclohexen-1-onethylenketal vom Schmelzpunkt 65°C.

1,5 g (4,8 mMol) dieser Verbindung in 50 ml Essigsäureethylester werden mit 0,5 g 10%-iger Palladiumkohle hydriert (50 psi, 30 Minuten, Raumtemperatur). Nach Absaugen des Katalysators und Eindampfen erhält man 1,5 g 4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)phenyl]cyclohexanon-ethylenketal als farbloses Öl vom Rf-Wert 0,51 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1, v : v). Dieses Produkt (4,7 mMol) wird zusammen mit 40 ml Aceton, 2 ml Wasser und 1,8 g (9,4 mMol) p-Toluolsulfonsäure drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wird das Aceton verdampft, die wäßrige Phase mit Ether extrahiert und der Ether verworfen. Die wäßrige Phase wird mit 2N-Natronlauge auf pH 12 gebracht und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 1 g (83,3% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 44°C.

Beispiel K

55 4-(3-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon

Ausgehend von 1,3-Dibrombenzol und 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal werden nach der in Beispiel D beschriebenen Methode 4-(3-Bromphenyl)-3-cyclohexen-1-on-ethylenketal dargestellt.

Zu 6 g (20 mMol) dieser Verbindung in 70 ml Tetrahydrofuran werden bei –75 bis –70°C 12,5 ml einer 1,6-molaren n-Butyllithiumlösung in Hexan in 15 Minuten zugetropft und 15 Minuten nachgerührt. Nach Zugabe einer Suspension von 3,7 g (20 mMol) N,N-Dimethylmethyleniminiumjodid in 30 ml Tetrahydrofuran bei –74 bis –66°C wird noch 45 Minuten ohne Kühlung nachgerührt. Nach Zugabe von 150 ml Essigsäureethylester wird in 200 ml Wasser eingerührt, mit Kochsalz gesättigt, die organische Phase abgetrennt und nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels werden durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 5 : 1, v : v) 3 g 4-(3-Dimethylaminomethylphenyl)-3-cyclohexen-1-on-ethylenketal als farbloses Öl erhalten.
Rf-Wert (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 10 : 1, v : v) : 0,28.

Diese Verbindung wird, wie in Beispiel D beschrieben, in die Titelverbindung überführt.
 Farbloses Öl.
 Rf-Wert (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 5 : 1, v : v) : 0,34.

Beispiel L

5

trans-N-Benzyl-4-[4-(2-diethylaminoethyl)phenyl]cyclo-hexylamin

1,1 g (4 mMol) 4-[4-(2-Diethylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon, 0,43 g (4 mMol) Benzylamin und 4 g Molekularsieb M3A werden in 20 ml Toluol über Nacht gerührt. Nach Filtration wird eingedampft, der Rückstand in 40 ml Methanol aufgenommen und 0,5 g Natriumborhydrid portionsweise unter Eiskühlung zugegeben. Es wird eine Stunde bei 0° C, dann eine Stunde bei 10° C und schließlich zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird mit Eis versetzt, mit 2N-Salzsäure angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird unter Kühlung mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt, mit Essigsäureethylester extrahiert, der Extrakt mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe III, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 4, v : v) gereinigt. Man erhält 990 mg (67,9% der Theorie) der Titelverbindung als halbfestes Wachs.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 4, v : v) : 0,32.

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

20

a) trans-4-[4-(2-Diethylaminoethyl)phenyl]-N-methylcyclohexylamin
 aus 4-[4-(2-Diethylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon und Methylamin.
 Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Methanol = 10 : 1, v : v) : 0,18.

25

b) trans-N-Benzyl-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexylamin
 aus 4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon und Benzylamin.
 Halb feste Masse.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 4, v : v) : 0,30.

30

c) trans-4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin
 aus 4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon und p-Fluorbenzylamin.
 Schmelzpunkt: 52—54° C.

d) cis-4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin
 aus 4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon und p-Fluorbenzylamin.
 Farbloses Öl.

35

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 5, v : v) : 0,56.

e) trans-4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N-methylcyclohexylamin
 aus 4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon und Methylamin.
 Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Methanol = 10 : 1, v : v) : 0,18.

40

f) trans-4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]-N-benzylcyclohexylamin
 aus 4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon und Benzylamin.
 Schmelzpunkt: 116—118° C.

g) trans-4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]-N-methylcyclohexylamin
 aus 4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]cyclohexanon und Methylamin.
 Farbloses Öl.

45

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Methanol = 15 : 1, v : v) : 0,24.

h) trans-N-Benzyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 aus 4-(4-Diethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Benzylamin.
 Farbloses, allmählich kristallisierendes Öl.

50

i) cis-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin
 aus 4-(4-Diethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
 Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Methanol = 30 : 1, v : v) : 0,3.

55

j) trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin
 aus 4-(4-Diethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
 Schmelzpunkt: 48—50° C.

k) trans-N-Benzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Benzylamin.
 Farbloses, allmählich kristallisierendes Öl.

60

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v : v) : 0,38.

l) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin
 aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
 Schmelzpunkt: 62—64° C.

m) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin
 aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und p-Fluorbenzylamin.
 Schmelzpunkt: 48—50° C.

65

n) cis-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin

- aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und p-Fluorbenzylamin.
Farbloses Öl
Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäure ethylester/Petrolether = 1 : 5, v : v) : 0,57.
- o) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-ethylcyclohexylamin
aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Ethylamin.
Farbloses Öl
Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Methanol = 50 : 1, v : v) : 0,26.
- p) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-isopropylcyclohexylamin
aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Isopropylamin.
Farbloses Öl
Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester) : 0,31.
- q) trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin
aus 4-(4-N-Acetyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl
- r) trans-N-Benzyl-4-(4-N-acetyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus 4-(4-N-Acetyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Benzylamin.
Farbloses Öl
- s) trans-N-Benzyl-4-(4-dimethylaminophenyl)cyclohexylamin
aus 4-(4-Dimethylaminophenyl)cyclohexanon und Benzylamin.
Schmelzpunkt: 59—61°C
- t) 4-(4-Dimethylaminophenyl)-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch)
aus 4-(4-Dimethylaminophenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Zähes Öl
Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester) : 0,15 und 0,48.
- u) trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-benzylcyclohexylamin
aus 4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)cyclohexanon und Benzylamin.
Schmelzpunkt: 160—162°C
- v) 4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch)
aus 4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Wachsartige Substanz
Rf-Wert (Kieselgel, Toluol/Ethanol/konz. Ammoniak = 75 : 25 : 2, v : v) : 0,21 und 0,33.
- w) trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin
aus 4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)cyclohexanon und p-Fluorbenzylamin.
Schmelzpunkt: 117—118°C
- x) trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-3-nitrobenzylcyclohexylamin
aus 4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)cyclohexanon und 3-Nitrobenzylamin.
Schmelzpunkt: 71—73°C
- y) trans-4-(4-N-tert.-Butoxycarbonyl-aminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin
aus 4-(4-N-tert.-Butoxycarbonylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt: 83—85°C
- z) trans-N-Benzyl-4-(4-N-tert.-butoxycarbonyl-aminophenyl)cyclohexylamin
aus 4-(4-N-tert.-Butoxycarbonyl-aminophenyl)cyclohexanon und Benzylamin.
Schmelzpunkt: 146—147°C
- aa) 4-(4-Dimethylaminomethyl-3-methylphenyl)-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch)
aus 4-(4-Dimethylaminomethyl-3-methylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl
Rf-Wert (Aluminiumoxid, Methanol/Methylenchlorid = 1 : 24, v : v) : 0,46 und 0,53.
- ab) trans-4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)phenyl]-N-methylcyclohexylamin
aus 4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)phenyl]cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl
Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Methanol = 9 : 1, v : v) : 0,38.
- ac) trans-4-(3-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin
aus 4-(3-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl
Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 9, v : v) : 0,38.
- ad) trans-4-(4-N-Acetylaminophenyl)-N-benzylcyclohexylamin
aus 4-(4-N-Acetylaminophenyl)cyclohexanon und Benzylamin.
Schmelzpunkt: 177—178°C
- ae) trans-N-Methyl-4-(4-pyrrolidinomethylphenyl)cyclohexylamin
aus 4-(4-Pyrrolidinomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt: 52—54°C
- af) trans-N-Methyl-4-(4-piperidinomethylphenyl)cyclohexylamin
aus 4-(4-Piperidinomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt: 88—91°C
- ag) trans-N-Methyl-4-(4-morpholinomethylphenyl)cyclohexylamin
aus 4-(4-Morpholinomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt: 73—75°C
- ah) trans-4-(4-N-sec.-Butyl-methylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin

aus 4-(4-N-sec-Butyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Methanol = 20 : 1, v : v) : 0,23.

ai) trans-4-(4-N-tert-Butoxycarbonyl-methylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin
aus 4-(4-N-tert-Butoxycarbonyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Methylamin. 5

Farbloses Öl.

Rf-Wert (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Methanol = 24 : 1, v : v) : 0,62.

aj) trans-N-Cyclopropyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Cyclopropylamin.

Wachsartige Kristalle. 10

Schmelzpunkt: 38—40°C.

ak) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexylcyclohexylamin

aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Hexylamin.

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 46—48°C. 15

al) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(2-propen-1-yl)cyclohexylamin

aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Allylamin.

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 54°C.

am) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(2-propin-1-yl)cyclohexylamin 20

aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Propargylamin.

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 63—65°C.

an) trans-N-Cyclohexyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)-cyclohexylamin

aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Cyclohexylamin. 25

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 88—91°C.

ao) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-phenylcyclohexylamin

aus 4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)cyclohexanon und Anilin. 30

Beispiel M

trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminophenyl)cyclohexylamin

4,4 g trans-N-Benzyl-4-(4-N-tert-butoxycarbonyl-aminophenyl)cyclohexylamin und 1,5 g Triethylamin werden in 350 ml Ether vorgelegt und unter Eiskühlung werden 1,95 g Hexansäurechlorid zugefügt. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird mit verdünnter Natronlauge, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Diisopropylether ergibt 5,3 g (92,2% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 177—178°C. 35

Auf dieselbe Weise wurde erhalten: 40

a) trans-4-(4-N-tert-Butoxycarbonyl-aminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-N-tert-Butoxycarbonyl-aminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Schmelzpunkt: 118—120°C. 45

b) trans-4-(4-N-tert-Butoxycarbonyl-methylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-N-tert-Butoxycarbonyl-methylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Schmelzpunkt: 83—85°C. 50

Beispiele zur Herstellung der Endprodukte

Beispiel I

trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-diethylaminoethyl)phenyl]-cyclohexylamin 55

523 mg (1,43 mMol) trans-N-Benzyl-4-[4-(2-diethylaminoethyl)phenyl]cyclohexylamin und 159 mg (1,6 mMol) Triethylamin werden in 40 ml Ether vorgelegt und unter Eiskühlung werden 124 mg (1,6 mMol) Acetylchlorid in wenig Ether zutropft. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird mit Ether verdünnt, mit 40 ml 2N-Natronlauge ausgeschüttelt, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 563 mg (97% der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Öl. 60

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t,6H), 1,4—2,0 (m,8H), 2,05 + 2,3 (2s,3H), 2,4 (m,1H), 2,5—2,7 (s + q,8H), 3,7 (m,0,5H), 4,5—4,7 (2s + m,2,5H), 7,0—7,4 (m, 9H).

Auf dieselbe Weise wurden erhalten: 65

a) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-diethylaminoethyl)phenyl]cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-[4-(2-diethylaminoethyl)phenyl]cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,05 (t,6H), 1,2–2,5 (m,17H), 2,55–2,7 (s + q,8H), 3,7 (m,0,5H), 4,5–4,7 (2s + m,2,5H), 7,0–7,4 (m,9H).
- b) trans-4-[4-(2-Diethylaminoethyl)phenyl]-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-[4-(2-Diethylamin ethyl)phenyl]-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
- 5 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,05 (t,6H), 1,25–1,4 (m,4H), 1,5–2,1 (m,10H), 2,35–2,5 (m,3H), 2,55–2,7 (s + q,8H), 2,85 (d,3H), 3,7 und 4,6 (2m,1H), 7,1 (d,4H).
- c) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexylamin und Acetylchlorid.
Farbloses Öl.
- 10 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4–2,0 (m,8H), 2,05 (s,2H), 2,3 (s,7H), 2,4 (m,1H), 2,5 (m,2H), 2,7 (m,2H), 3,75 (m,0,3H), 4,5–4,7 (2s + m,2,7H), 7,0–7,4 (m,9H).
- d) trans-N-Acetyl-N-p-fluorbenzyl-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexylamin
aus trans-4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin und Acetylchlorid.
Schmelzpunkt: 59–61°C.
- 15 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4–2,0 (m,8H), 2,05 (s,1H), 2,25 (s,8H), 2,35 (m,1H), 2,5 (m,2H), 2,75 (m,2H), 3,75 (m,0,5H), 4,5–4,7 (2s + m,2,5H), 6,9–7,3 (m,8H).
- e) cis-N-Acetyl-N-p-fluorbenzyl-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]cyclohexylamin
aus cis-4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin und Acetylchlorid.
Farbloses Öl.
- 20 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,4–2,1 (m,8H), 2,2–2,4 (d,9H), 2,5–2,85 (m,4H), 3,0 (m,1H), 3,8 und 4,6 (2m,1H), 4,4 (d,2H), 6,8–7,3 (m,8H).
- f) trans-4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
- 25 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,25–1,4 (m,4H), 1,5–2,1 (m,10H), 2,3–2,4 (s + m, 9H), 2,5 (m,2H), 2,75 (m,2H), 2,85 (d,3H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 7,1 (d,4H).
- g) trans-4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]-N-benzyl-N-hexanoylcyclohexylamin
aus trans-4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]-N-benzylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
- 30 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85 (m,3H), 1,15–2,1 (m,17H), 2,15–2,55 (m,3H), 2,7–2,95 (m,5H), 3,4–3,7 (m,2H), 4,8 (m,0,5H), 4,5–4,7 (2s + m,2,5H), 7,0–7,4 (m,9H).
- h) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]cyclohexylamin
aus trans-4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]-N-benzylcyclohexylamin und Acetylchlorid.
Schmelzpunkt: 110–112°C.
- 35 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4–2,5 (m,15H), 2,7–2,95 (d + t,5H), 3,4–3,6 (m,2H), 3,75 (m,0,5H), 4,5–4,7 (m,2,5H), 7,0–7,4 (m,9H).
- i) trans-4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-[4-(2-N-Acetyl-methylaminoethyl)phenyl]-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Schmelzpunkt: 106–108°C.
- 40 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,3–2,6 (m,20H), 2,75–3,0 (m,8H), 3,4–3,8 (m,2,5H), 4,6 (0,5H), 7,1 (m,4H).
- j) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin und Acetylchlorid.
Farbloses Öl.
- 45 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,05 (t,6H), 1,5–2,0 (m,8H), 2,05 und 2,3 (2s,3H), 2,35–2,6 (q + m,5H), 3,55 (s,2H), 3,8 (m,0,5H), 4,5–4,65 (d + m,2,5H), 7,1–7,4 (m,9H).
- k) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
- 50 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,8–2,05 (m,24H), 2,25 (t,1H), 2,35–2,6 (q + m,5H), 3,55 (s,2H), 3,8 (m,0,5H), 4,5–4,65 (d + m,2,5H), 7,1–7,4 (m,9H).
- l) cis-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus cis-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
- 55 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,05 (t,6H), 1,2–2,4 (m,16H), 2,5 (q,4H), 2,7 (s,3H), 3,05 (s,1H), 3,55 (s,2H), 3,7 und 4,6 (2m,1H), 7,3 (s,4H).
- m) trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
- 60 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,05 (t,6H), 1,25–2,1 (m,14H), 2,25–2,6 (q + m,7H), 2,85 (d,3H), 3,5 (s,2H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 7,1–7,3 (m,4H).
- n) trans-N-Acetyl-N-methyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Acetylchlorid.
Farbloses Öl.
- 65 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t,6H), 1,5–2,2 (2s + m,11H), 2,35–2,6 (m + q, 5H), 2,85 (d,3H), 3,5 (s,2H), 3,6 und 4,6 (2m,1H), 7,1–7,3 (m,4H).
- o) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin

- aus trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Benzoylchlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t,6H), 1,4–2,1 (m,8H), 2,35–2,6 (m + q,5H), 2,8–3,1 (m,3H), 3,55 (s + m,2,5H), 4,65 (m,0,5H), 7,0–7,45 (m,9H).
- p) trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-phenylacetylcyclohexylamin 5
aus trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Phenyllessigsäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t,6H), 1,3–2,05 (m,8H), 2,3–2,6 (m + q,5H), 2,85 (d,3H), 3,5 (s,2H), 3,6–3,8 (d + m,2,5H), 4,6 (m,0,5H), 7,0–7,4 (m,9H).
- q) trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-stearoylcyclohexylamin 10
aus trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Stearinsäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,05 (t,6H), 1,2–2,1 (m,38H), 2,35–2,6 (m + q,7H), 2,85 (d,3H), 3,5 (s,2H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 7,1–7,3 (m,4H).
- r) trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)cyclohexylamin 15
aus trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 4-Phenyl-3-butensäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t,6H), 1,5–2,1 (m,8H), 2,5 (q + m,5H), 3,25–3,4 (2d,2H), 3,5 (s,2H), 3,75 und 4,6 (2m,1H), 6,3–6,5 (m,2H), 7,1–7,4 (m,9H).
- s) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin 20
aus trans-N-Benzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,2–2,0 (m,14H), 2,2 (s + m,7H), 2,35–2,6 (m,2H), 3,4 (s,2H), 3,8 (m,0,5H), 4,5–4,7 (d + m,2,5H), 7,05–7,4 (m,9H).
- t) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin 25
aus trans-N-Benzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin und Acetylchlorid.
Schmelzpunkt: 63–65°C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4–2,0 (m,8H), 2,05 und 2,3 (2s,3H), 2,2 (s,6H), 2,4 (m,1H), 3,35 (s,2H), 3,75 (m,0,5H), 4,5–4,7 (d + m,2,5H), 7,05–7,4 (m,9H).
- u) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin 30
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Schmelzpunkt: 46–48°C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,2–2,1 (m,14H), 2,2 (s,6H), 2,25–2,55 (m,3H), 2,85 (d,3H), 3,4 (s,2H), 3,7 und 4,6 (2m,1H), 7,1–7,3 (m,4H).
- v) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin 35
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin und Acetylchlorid.
Schmelzpunkt: 60–62°C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4–2,0 (m,8H), 2,0, 2,2 und 2,25 (3s,9H), 2,4 (m,1H), 3,35 (s,2H), 3,75 (m,0,5H), 4,5–4,7 (d + m,2,5H), 6,9–7,3 (m,8H).
- Das durch Behandeln mit ätherischer Salzsäure erhaltene Hydrochlorid schmilzt bei 73–75°C (unter 40 Zersetzung).
- w) cis-N-Acetyl-N-p-fluorbenzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus cis-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin und Acetylchlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4–2,05 (m,8H), 2,25 (s,9H), 3,0 (s breit,1H), 3,4 (s,2H), 45 3,75 (m,0,5H), 4,35 (m,2H), 4,65 (m,0,5H), 6,8–7,3 (m,8H).
- x) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-ethyl-N-hexanoylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-ethylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,1–1,4 (m,7H), 1,5–2,1 (m,10H), 2,2 (s,6H), 50 2,25–2,6 (m,3H), 3,2–3,4 (s + m,4H), 3,65 und 4,45 (2m,1H), 7,1–7,3 (m,4H).
- y) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-isopropylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-isopropylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,25–2,1 (m,20H), 2,2–2,35 (s + m,8H), 55 2,4–2,7 (m,2H), 3,4 (s,2H), 3,55 und 4,0 (2m,1H), 7,1–7,3 (m,4H).
- z) trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Schmelzpunkt: 84–86°C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,25–2,6 (s + m,20H), 2,8–3,0 (2s,6H), 3,7 60 (m,0,5H), 4,45–4,7 (d + m,2,5H), 7,05–7,25 (m,4H).
- aa) trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminomethylphenyl)-N-benzyl-N-hexanoylcyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-N-acetyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,15–2,55 (s + m,20H), 2,9 (s,3H), 3,8 65 (m,0,5H), 4,4–4,7 (3s + m,4,5H), 7,0–7,4 (m,9H).
- ab) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-N-acetyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-N-acetyl-methylaminomethylphenyl)cyclohexylamin und Acetylchlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4–2,0 (m,8H), 2,05–2,3 (2s + d,6H), 2,4(m,1H), 2,9 (s,3H), 3,75 (m,0,5H), 4,4–4,7 (3s + m,4,5H), 7,0–7,4 (m,9H).

ac) trans-N-Benzyl-N-hexan-yl-4-(4-dimethylaminophenyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-dimethylaminophenyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Schmelzpunkt: 87–88°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,2–2,0 (m,14H), 2,15–2,55 (m,3H), 2,9 (s,6H), 3,8 (m,0,5H), 4,5–4,7 (d + m,2,5H), 6,4–7,4 (m,9H).

ad) 4-(4-Dimethylaminophenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch)
aus 4-(4-Dimethylaminophenyl)-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch) und Hexansäurechlorid.
Zähes Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,2–2,1 (m,14H), 2,2–2,45 (m,3H), 2,8–2,95 (m,9H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 6,65–7,75 (m,4H).

ae) trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-benzyl-N-hexanoylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-benzylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Harz.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,15–2,6 (m,20H), 3,2 (s,3H), 4,7 (m,0,5H), 4,5–4,75 (d + m,2,5H), 7,0–7,4 (m,9H).

af) 4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch)
aus 4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch) und Hexansäurechlorid.

Farbloses Harz.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,2–2,1 (m,17H), 2,25–2,6 (m,3H), 2,9 (d,3H), 3,25 (s,3H), 3,7 und 4,6 (2m,1H), 7,0–7,3 (m,4H).

ag) trans-N-Acetyl-N-p-fluorbenzyl-4-(4-N-acetyl-methylaminophenyl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin und Acetylchlorid.

Farbloses Harz.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,2–2,3 (2s + d + m,14H), 2,5(m,1H), 3,2 (s,3H), 3,8 (m,0,5H), 4,45–4,65 (d + m,2,5H), 6,9–7,3 (m,8H).

ah) trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-p-fluorbenzyl-N-hexanoylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-p-fluorbenzylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Harz.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,15–2,6 (m,20H), 3,2 (s,3H), 3,8 (m,0,5H), 4,45–4,65 (d + m,2,5H), 6,9–7,3 (m,8H).

ai) trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-hexanoyl-N-3-nitrobenzylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-3-nitrobenzylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,2–2,6 (m,21H), 3,2 (s,3H), 3,9 (m,0,5H), 4,65 (s + m,2,5H), 7,0–8,2 (m,7H).

aj) 4-(4-Dimethylaminomethyl-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch)
aus 4-(4-Dimethylaminomethyl-3-methylphenyl)-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch) und Hexansäurechlorid.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,25–2,05 (m,14H), 2,2–2,45 (s + m, 12H), 2,85 (d,3H), 3,35 (s,2H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 6,9–7,35 (m,3H).

ak) trans-4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)phenyl]-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)phenyl]-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,2–2,1 (m,16H), 2,2–2,7 (s + m,13H), 2,85 (d,3H), 3,7 und 4,6 (2m,1H), 7,1 (d,4H).

al) trans-4-(3-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-(3-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,25–2,1 (m,14H), 2,2–2,6 (s + m,9H), 2,85 (d,3H), 3,4 (s,2H), 3,7 und 4,6 (2m,1H), 7,05–7,3 (m,4H).

am) trans-4-(4-Acetylaminophenyl)-N-benzyl-N-hexanoylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-N-Acetylaminophenyl)-N-benzylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Schmelzpunkt: 166–168°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,2–2,0 (m,14H), 2,15–2,6 (s + m,6H), 3,85 (m,0,5H), 4,55–4,75 (d + m,2,5H), 7,1–7,5 (m,9H).

an) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-pyrrolidinomethylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyrrolidinomethylphenyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid
Schmelzpunkt: 48–50°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,2–2,1 (m,18H), 2,2–2,6 (m,yH), 2,85 (d,3H), 3,55 (s,2H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 7,1–7,3 (m,4H).

ao) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-piperidinomethylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-piperidinomethylphenyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Schmelzpunkt: 46–48°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,2–2,1 (m,20H), 2,2–2,5 (m,7H), 2,85

- (d,3H), 3,4 (s,2H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 7,1—7,3 (m,4H).
 ap) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-morpholinomethylphenyl)cyclohexylamin
 aus trans-N-Methyl-4-(4-morpholinomethylphenyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
 Schmelzpunkt: 83—85°C.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,2—2,1 (m,14H), 2,25—2,55 (m,7H), 2,85 (d,3H), 3,45 (s,2H), 3,7 (t,4H), 3,6 und 4,6 (2m,1H), 7,1—7,3 (m,4H). 5
- aq) trans-4-(4-N-sec-Butyl-methylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
 aus trans-4-(4-N-sec-Butyl-methylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
 Schmelzpunkt: 44—46°C.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9—1,05 (m,8H), 1,2—2,15 (m,20H), 2,2—2,7 (m,4H), 2,85 (d,3H), 3,35—3,6 (q,2H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 7,1 (m,4H). 10
- ar) trans-N-(4-Chlorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 4-Chlorbenzoylchlorid.
 Farblose Kristalle.
 Schmelzpunkt: 154—156°C. 15
- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,2—1,55 (m,1H), 1,6—2,15 (m,7H), 2,15—2,7 (s + m,7H), 2,98 (2s,3H), 3,4—3,8 (s + m,2,5H), 4,45—4,7 (m,0,5H); 7,0—7,3 (m,4H), 7,3—7,5 (2d,4H).
- as) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(4-methoxybenzoyl)-N-methylcyclohexylamin
 aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 4-Methoxybenzoylchlorid.
 Farblose Kristalle. 20
- Schmelzpunkt: 123—125°C.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,3—2,1 (m,8H), 2,2 (s,6H), 2,45—2,6 (m,1H), 2,95 (s,3H), 3,4 (s,2H), 3,7 und 4,55 (2m,1H), 3,83 (s,3H), 6,9 (d,2H), 7,05—7,3 (m,4H), 7,4 (d,2H).
- at) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(4-methylbenzoyl)-N-methylcyclohexylamin
 aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 4-Methylbenzoylchlorid. 25
- Farblose Kristalle.
 Schmelzpunkt: 149—150°C.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,25—2,1 (m,8H), 2,2 (s,6H), 2,3—2,6 (s + m,4H), 2,8—3,1 (s, breit, 3H), 3,4 (s,2H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 7,0—7,35 (2d + m,8H).
- au) trans-N-Cinnamoyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin 30
 aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Zimtsäurechlorid.
 Farblose Kristalle.
 Schmelzpunkt: 138—140°C.
- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,5—2,15 (m,8H), 2,25 (s,6H), 2,4—2,65 (m,1H), 3,02 (2s,3H), 3,4 (s,2H), 3,8—4,1 und 4,55—4,8 (2m,1H), 6,9 (d,1H), 7,2 (2d,4H), 7,3—7,45 (m,3H), 7,5—7,6 (m,2H), 7,7 (d,1H). 35
- av) trans-N-[trans-(4-Chlorphenyl)cyclopropanecarbonyl]-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und trans-(4-Chlorphenyl)cyclopropanecarbonsäurechlorid. 40
- Farblose Kristalle.
 Schmelzpunkt: 104—106°C.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,15—1,35 (m,1H), 1,4—2,1 (m,10H), 2,25 (s,6H), 2,35—2,6 (m,2H), 2,95 (2s,3H), 3,4 (s,2H), 3,8—4,1 und 4,45—4,7 (2m,1H), 7,0—7,35 (m,8H).
- aw) trans-N-Cyclohexylacetyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin 45
 aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Cyclohexyllessigsäurechlorid.
 Farblose Kristalle.
 Schmelzpunkt: 53—55°C.
- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85—1,45 (2m,5H), 1,5—2,15 (m,15H), 2,15—2,35 (s + m,7H), 2,35—2,6 (m,1H), 2,88 (2s,3H), 3,4 (s,2H), 3,6—3,8 und 4,5—4,7 (2m,1H), 7,1—7,3 (m,4H). 50
- ax) trans-N-Cyclohexanecarbonyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Cyclohexansäurechlorid.
 Farblose Kristalle.
- Schmelzpunkt: 94—96°C. 55
- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,15—1,55 (m,3H), 1,55—2,15 (2m,15H), 2,25 (s,6H), 2,35—2,65 (m,2H), 2,9 (2s,3H), 3,4 (s,2H), 3,6—3,85 und 4,45—4,7 (2m,1H), 7,05—7,35 (m,4H).
- ay) trans-N-(3-Cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 3-Cyclohexylpropensäurechlorid. 60
- Farblose Kristalle.
 Schmelzpunkt: 135—137°C.
- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05—1,45 (m,3H), 1,48—2,35 (s + 3m,22H), 2,35—2,62 (m,1H), 2,92 (2s,3H), 3,4 (s,2H), 3,7—3,95 und 4,5—4,75 (2m,1H), 6,2 (d,1H), 6,75—6,95 (m,1H), 7,1—7,35 (m,4H).
- az) trans-N-(3-Butenoyl)-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 3-Butensäurechlorid. 65
- Farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,5—2,15 (m,8H), 2,25 (s,6H), 2,35—2,6 (m,1H), 2,9 (2s,3H), 3,1—3,3 (m,2H), 3,4 (s,2H), 3,6—3,8 und 4,5—4,7 (2m,1H), 5,05—5,25 (m,2H), 5,88—6,13 (m,1H).

7,1—7,3 (m,4H).

ba) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-octadecanoylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Octadecansäurechlorid.
Farblose Kristalle.

5 Schmelzpunkt: 53—55°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8—1,0 (t,3H), 1,1—1,45 (m,28H), 1,5—2,15 (m,10H),
2,15—2,62 (s + m, 9H), 2,88 (d,3H), 3,4 (s,2H), 3,6—3,8 und 4,5—4,72 (2m,1H), 7,1—7,32 (m,4H).

bb) trans-N-Cyclopropyl-N-hexanoyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Cyclopropyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

10 Farblose, wachsartige Kristalle.

Schmelzpunkt: 35—40°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,75—1,05 (m,7H), 1,2—1,48 (m,4H), 1,5—1,8 (m,4H),
1,8—2,15 (m,6H), 2,25 (s,6H), 2,4—2,65 (m,4H), 3,4 (s,2H), 3,9—4,2 (m,1H), 7,1—7,28 (m,4H).

bc) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-hexylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

15

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,92 (t,6H), 1,15—1,45 (m,10H), 1,45—2,1 (m,12H),
2,15—2,6 (s + m,9H), 3,1—3,3 (m,2H), 3,4 (s,2H), 3,55—3,8 und 4,3—4,52 (2m,1H), 7,1—7,3 (m,4H).

bd) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-(2-propen-1-yl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(2-propen-1-yl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

20

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m,3H), 1,2—1,45 (m,4H), 1,45—2,1 (m,10H),
2,15—2,6 (s + m,9H), 3,4 (s,2H), 3,6—3,8 und 4,45—4,68 (2m,1H), 3,8—4,0 (2d,2H), 5,0—5,3 (m,2H), 5,7—6,0
(m,1H), 7,05—7,3 (m,4H).

be) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-(2-propin-1-yl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(2-propin-1-yl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

25

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,92 (t,3H), 1,28—1,48 (m,4H), 1,5—2,15 (m,11H), 2,25
(s,6H), 2,34—2,62 (m,3H), 3,4 (s,2H), 3,65—3,85 und 4,45—4,7 (2m,1H), 4,0 (d,1H), 4,12 (q,1H), 7,1—7,3 (m,4H).

bf) trans-N-Cyclohexyl-N-hexanoyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Cyclohexyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

30

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,92 (t,3H), 1,2—2,1 (m,23H), 2,2—2,4 (s + m,9H),
2,4—2,8 (m,2H), 2,85—3,1 (m,0,5H), 3,3—3,75 (s + m,2,5H), 7,1—7,3 (m,4H).

bg) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-phenylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-phenylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

35

bh) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Benzoylchlorid.

Farblose Kristalle.

40

Schmelzpunkt: 137—139°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,15—1,5 (m,1H), 1,55—2,12 (m,7H), 2,23 (s,6H),
2,32—2,65 (m,1H), 2,73—3,15 (2s,3H), 3,4 (s,2H), 3,45—3,75 und 4,5—4,8 (2m,1H), 6,95—7,3 (m,4H), 7,35—7,5
(m,5H).

bi) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 4-Phenylbuttersäurechlorid.

45

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 64—65°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,35—1,85 (m,6H), 1,9—2,15 (m,4H), 2,2—2,6
(s + m,9H), 2,65—2,8 (t,2H), 2,85 (2s,3H), 3,35—3,6 (2s + m,2,5H), 4,5—4,7 (m,0,5H), 7,1—7,4 (m,9H).

bk) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 4-Phenyl-3-butenensäurechlorid.

50

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 77—78°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,45—2,15 (m,8H), 2,25 (s,6H), 2,35—2,62 (m,1H), 2,9
(2s,3H), 3,25—3,45 (m,4H), 3,65—3,88 und 4,5—4,72 (2m,1H), 6,25—6,6 (m,2H), 7,1—7,45 (m,9H).

bl) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(2-naphthoyl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 2-Naphthalincarbonsäurechlorid.

55

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 168—170°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,12—1,5 (m,1H), 1,6—2,12 (m,7H), 2,15—2,65
(s + m,7H), 2,8—3,2 (2s,3H), 3,48 (s,2H), 3,55—3,9 und 4,55—4,9 (2m,1H), 6,9—7,35 (m,4H), 7,4—7,65 (m,3H),
7,75—8,0 (m,4H).

bm) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-phenylacetyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und Phenylacetylchlorid.

60

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 76—78°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,3—2,1 (m,8H), 2,25 (s,6H), 2,3—2,6 (m,1H), 2,85

65

(2s,3H), 3,88 (s,2H), 3,6—3,88 (m + d,2,5H), 4,5—4,72 (m,0,5H), 7,07—7,4 (m,9H).

Beispiel 2

trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(5-methylhexanoyl)cyclohexylamin

5

143 mg 5-Methylhexansäure in 25 ml Xylol werden mit 194 mg N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt und etwa 20 Minuten bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von 274 mg trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin wird 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Essigsäureethylester verdünnt, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe III, Essigsäureethylester/Petrol- 10 ether = 1,5, v : v) gereinigt. Man erhält 264 mg (68,3% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 38—40°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (d,6H), 1,0 (t,6H), 1,15—2,1 (m,13H), 2,25—2,6 (q + m,7H), 2,85 (d,3H), 3,5 (s,2H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 7,1—7,3 (m,4H). 15

Auf dieselbe Weise wurde dargestellt:

a) trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin und 4-Phenylbuttersäure und N,N'-Carbonyldiimidazol. 20

Schmelzpunkt: 72—74°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t,6H), 1,4—1,8 (m,6H), 1,9—2,1 (m,4H), 2,25—2,85 (m,12H), 3,4—3,6 (s + m,2,5H), 4,6 (m,0,5H), 7,1—7,35 (q,9H).

b) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-N-methylcyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin, 5-Methyl-4-hexensäure und N,N'-Carbonyldiimidazol. 25

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 45—46°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,45—1,9 (2s + m,12H), 1,9—2,15 (m,2H), 2,25 (s,6H), 2,3—2,65 (m,5H), 2,85 (2s,3H), 3,4 (s,2H), 3,6—3,8 und 4,5—4,7 (2m,1H), 5,05—5,3 (m,1H), 7,05—7,32 (m,4H). 30

c) trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-pentinoyl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methylcyclohexylamin, 4-Pentinsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,45—1,9 (m,6H), 1,9—2,15 (m,3H), 2,25 (s,6H), 2,35—2,75 (s + m,5H), 2,9 (2s,3H), 3,4 (s,2H), 3,6—3,8 und 4,5—4,7 (2m,1H), 7,1—7,3 (m,4H). 35

Auf dieselbe Weise wurde dargestellt:

Beispiel 3

trans-4-(4-Aminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin

40

5,3 g (0,0127 Mol) trans-4-(4-N-tert.-Butoxycarbonyl-aminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin werden in 100 ml Methylenchlorid mit 14,5 g Trifluoressigsäure versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur werden nochmals 5 g Trifluoressigsäure zugegeben. Nach weiteren zwei Stunden wird mit Methylenchlorid verdünnt, unter Kühlung mit halbkonzentrierter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkristallisieren aus Diisopropylether ergibt 3,0 g (74,6% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 56—58°C. 45

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t,3H), 1,25—2,1 (m,16H), 2,25—2,6 (m,3H), 2,85 (d,3H), 3,65 und 4,6 (2m,1H), 3,7 (s,2H), 7,1—7,3 (m,4H).

Auf dieselbe Weise wurde erhalten:

50

a) trans-4-(4-Aminophenyl)-N-benzyl-N-hexanoylcyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-N-tert.-butoxycarbonylaminophenyl)cyclohexylamin.

Schmelzpunkt: 109—110°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,1—2,55 (m,17H), 3,8 (m,0,5H), 4,5—4,7 (d + m,2,5H), 6,55—7,4 (m,9H). 55

b) trans-4-(4-Methylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin

aus trans-4-(4-N-tert.-Butoxycarbonyl-methylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin.

Schmelzpunkt 42—44°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,25—2,1 (m,14H), 2,3—2,6 (s + m,6H), 2,85 (d,3H), 3,7 (s + m,2,5H), 4,5 (m,0,5H), 7,1—7,3 (m,4H). 60

Beispiel 4

trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methylaminophenyl)cyclohexylamin

65

632 mg trans-4-(4-Aminophenyl)-N-benzyl-N-hexanoylcyclohexylamin, 220 mg Methyljodid und 462 mg waserfreies Kaliumcarbonat werden in 15 ml Dimethylformamid 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das

Dimethylformamid wird verdampft, in Ether aufgenommen, mit wenig Eiswasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v : v). Man erhält 148 mg der Titelverbindung v m Schmelzpunkt 93–94°C.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85 (m,3H), 1,15–2,0 (m,15H), 2,15–2,55 (m,3H), 2,8 (s,3H), 3,75 (m,0,5H), 4,5–4,7 (d + m,2,5H), 6,5–7,4 (m,9H).

Beispiel 5

trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-(3-aminobenzyl)-N-hexanoylcyclohexylamin

647 mg trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-hexanoyl-N-3-nitrobenzylcyclohexylamin werden in 35 ml Äthanol bei Raumtemperatur hydriert (Raney-Nickel, 50 psi). Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird eingedampft. Man erhält die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute als farblose, zähe Masse.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,2–2,1 (m,17H), 2,2–2,6 (t + m,3H), 3,2 (s,3H), 3,5–3,9 (m,2,5H), 4,4–4,7 (d + m, 2,5H), 6,5–7,3 (m,8H).

Beispiel 6

trans-N-(3-Acetylaminobenzyl)-N-hexanoyl-4-(4-N-acetylmethylaminophenyl)cyclohexylamin

299 mg trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-(3-aminobenzyl)-N-hexanoylcyclohexylamin und 135 mg Triethylamin in 3,5 ml Toluol werden unter Eiskühlung mit 78 mg Acetylchlorid versetzt und anschließend 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Ether wird mit wenig Eiswasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Essigsäureethylester/Methanol = 20 : 1, v : v) gereinigt. Man erhält 264 mg (80,7% der Theorie) der Titelverbindung als farblosen Schaum.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m,3H), 1,2–2,05 (m,15H), 2,1 (d,5H), 2,2–2,6 (2t,3H), 3,2 (s,3H), 3,85 (m,0,5H), 4,5–4,7 (d + m,2,5H), 6,9–7,5 (m, 8H).

Im folgenden wird die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen anhand einiger Beispiele beschrieben:

Beispiel I

Tabletten mit 5 mg trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)cyclohexylamin

Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>220,0 mg</u>

Herstellungsverfahren

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.
 Tablettengewicht: 220 mg
 Stempel: 9 mm

Beispiel II

Dragées mit 5 mg trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)cyclohexylamin

Die nach Beispiel I hergestellten Tabletten werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.
 Dragéegewicht: 300 mg

Beispiel III

Suppositorien mit 5 mg
trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenyl)cyclohexylamin

5

Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Zäpfchenmasse (z. B. Witepsol W 45®)	<u>1695,0 mg</u>
	1700,0 mg

10

Herstellungsverfahren

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse 15
suspendiert. Man gießt die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus.
Zäpfchengewicht 1,7 g

Beispiel IV

20

Kapseln mit 5 mg trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin

Zusammensetzung

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose	82,0 mg
Stärke	82,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	170,0 mg

25

30

Herstellungsverfahren

Die Pulvermischung wird intensiv gemischt und auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln 35
der Größe 3 abgefüllt, wobei das Endgewicht laufend überprüft wird.

Beispiel V

Tabletten mit 5 mg trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin

40

Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

45

50

Herstellungsverfahren

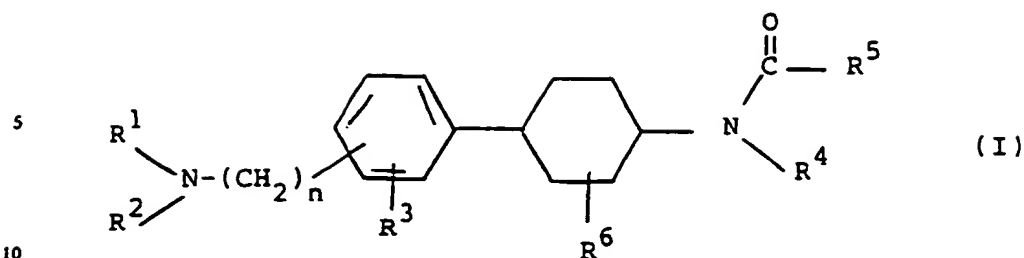
Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker 55
und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite
1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.
Tablettengewicht: 220 mg
Stempel: 9 mm

Patentansprüche

60

1. N-Substituierte Arylcyclohexylacylamine der allgemeinen Formel I,

65



in der

n und R¹ bis R⁶ die folgenden Bedeutungen besitzen:

n die Zahlen 0 bis 3,

R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder einer der beiden Reste eine Acylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Acylteil, ferner können R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom die Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe bilden,

R³ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R⁴ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein 3- bis 6-gliedriger Cycloalkylrest,

die Allyl-, Propargyl- oder Phenylgruppe, sowie den Benzylrest, der gegebenenfalls durch ein Fluoratom, die Nitrogruppe, die Aminogruppe oder eine aliphatische Acylaminogruppe mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann,

R⁵ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch den Phenylrest oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

— eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 3 bis 17 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Doppelbindungen, die gegebenenfalls durch den Phenylrest oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

— eine geradkettige oder verzweigte Alkynylgruppe mit 3 bis 17 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung,

— einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder den Phenylrest substituiert sein kann, wobei der Phenylrest seinerseits durch die Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, sowie ein Halogenatom, wie z. B. Fluor- oder Chloratom, substituiert sein kann,

— einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, sowie ein oder zwei Halogenatome, z. B. Fluor- oder Chloratome, substituiert sein kann,

— einen Naphthylrest und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

ihre Isomeren und ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2. N-Substituierte Arylcyclohexylacylamine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in der n die Zahlen 0 und 1 bedeutet,

R¹, R², R³ und R⁵ wie vorstehend definiert sind, und

R⁴ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Allyl-, Propargyl- oder Phenylgruppe oder eine Benzylgruppe, die durch ein Fluoratom, eine Aminogruppe oder eine aliphatische Acylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist und

R⁶ ein Wasserstoffatom darstellen,

ihre Isomere und ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

3. Als N-substituierte Arylcyclohexylacylamine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 die folgenden Verbindungen

trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin

trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin

cis-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin

trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-diethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin

trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-phenylacetylcyclohexylamin

trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-stearoylcyclohexylamin

trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)cyclohexylamin

trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin

trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin

trans-N-Acetyl-N-p-fluorbenzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin

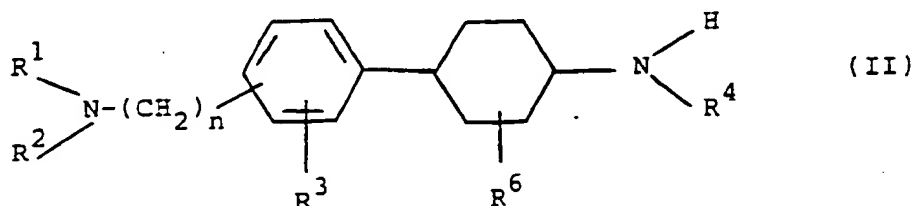
cis-N-Acetyl-N-p-fluorbenzyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin

trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-hexanoylcyclohexylamin

trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-isopropylcyclohexylamin

trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminomethylphenyl)-N-benzyl-N-hexanoylcyclohexylamin

- trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-benzyl-N-hexanoylcyclohexylamin
 trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-p-fluorbenzyl-N-hexanoylcyclohexylamin
 4-(4-Dimethylaminomethyl-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch)
 trans-4-(3-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
 trans-4-(4-Acetylaminophenyl)-N-benzyl-N-hexanoylcyclohexylamin 5
 trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-pyrrolidinomethylphenyl)cyclohexylamin
 trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-piperidinomethylphenyl)cyclohexylamin
 trans-4-(4-N-sec-Butyl-methylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
 trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin 10
 trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)cyclohexylamin
 trans-4-(4-Diethylaminomethylphenyl)-N-methyl-N-(5-methylhexanoyl)cyclohexylamin
 trans-4-(4-Aminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
 trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methylaminophenyl)-cyclohexylamin
 trans-N-(3-Acetylaminobenzyl)-N-hexanoyl-4-(4-N-acetyl-methylaminophenyl)cyclohexylamin 15
 trans-N-(4-Chlorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(4-methylbenzoyl)-N-methylcyclohexylamin
 trans-N-Cinnamoyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 trans-N-[trans-(4-Chlorphenyl)cyclopropanecarbonyl]-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin 20
 trans-N-Cyclohexylacetyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 trans-N-(3-Cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)cyclohexylamin
 trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-hexanoyl-N-hexylcyclohexylamin
 trans-4-(4-Dimethylaminomethylphenyl)-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-N-methylcyclohexylamin 25
 trans-4-(4-N-Acetyl-methylaminophenyl)-N-(3-amino-benzyl)-N-hexanoylcyclohexylamin
 ihre Isomere und ihre physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.
 4. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 oder deren physiologisch verträgliches Salz mit anorganischen oder organischen Säuren neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln. 30
 5. Verwendung eines N-substituierten Arylcyclohexylacylamins der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 oder dessen physiologisch verträgliches Salz mit anorganischen oder organischen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibition der Cholesterinbiosynthese.
 6. Verfahren zur Herstellung der neuen N-substituierten Arylcyclohexylacylamine der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 35
 a.) ein Arylcyclohexylamin der allgemeinen Formel II,



in der
 R^1 bis R^4 und R^6 sowie n die im Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel III, 50



- in der
 R^5 die im Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzt und Y eine reaktive, austauschbare Gruppe darstellt, in einem Lösungsmittel umgesetzt wird, oder
 b.) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^1 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R^2 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und n und R^3 bis R^6 wie eingangs definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^1 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R^2 ein Wasserstoffatom darstellt, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel IV, 65



in der

R⁷ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Z ein Halogenatom oder eine Sulfonylgruppe darstellt, ein- oder zweifach alkyliert wird und eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt wird.

5

7. Verfahren gemäß Anspruch 6a, dadurch gekennzeichnet, daß

a.) zur Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Säurederivat der allgemeinen Formel III verwendet wird, in der Y ein Halogenatom bedeutet und die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -50°C und +50°C in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels erfolgt, oder

10

b.) ein Säurederivat der allgemeinen Formel III verwendet wird, in der Y die Imidazolidgruppe bedeutet und die Umsetzung in einem hochsiedenden Lösungsmittel bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches geschieht.

15

8. Verfahren gemäß Anspruch 6a, dadurch gekennzeichnet, daß in einer Verbindung der allgemeinen Formel II, in der R und/oder R² ein Wasserstoffatom ist, dieses vor der Umsetzung mit einer Schutzgruppe geschützt wird, die nach der Umsetzung wieder abgespalten wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 6a zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ einen durch eine Amino- oder Acylaminogruppe substituierten Benzylrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in der R⁴ einen Nitrobenzylrest bedeutet, mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel III umgesetzt und anschließend der Nitrorest zu einem Aminorest reduziert und letzterer gegebenenfalls zu einem Acylaminorest acyliert wird.

20

10. Verfahren gemäß Anspruch 6b, dadurch gekennzeichnet, daß vor der Alkylierung mit Hilfe einer Verbindung der allgemeinen Formel IV in einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁴ eine Aminobenzylgruppe darstellt, diese mit einer Schutzgruppe versehen wird, die nach erfolgter Alkylierung wieder abgespalten wird.

25

30

35

40

45

50

55

60

65